

POSTAVENÍ REPETITIVNÍ TRANSKRANIÁLNÍ MAGNETICKÉ STIMULACE V LÉČBĚ OBSEDANTNĚ- KOMPULZIVNÍ PORUCHY

souborný článek

Radovan Příkryl

CEITEC – Středoevropský
technologický institut, Masarykova
univerzita Brno

Lékařská fakulta Masarykovy
univerzity Brno

Psychiatrická klinika Fakultní
nemocnice Brno

Kontaktní adresa:

doc. MUDr. Radovan Příkryl, Ph.D.
Psychiatrická klinika Fakultní
nemocnice Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: rprikryl@fnbrno.cz

Podpořeno projektem CEITEC
(CZ.1.05/1.1.00/02.0068)
a projektem (Ministerstva
zdravotnictví ČR) koncepčního
rozvoje výzkumné organizace
65269705 (FN Brno)

SOUHRN

Příkryl R. Postavení repetitivní transkraniální magnetické stimulace v léčbě obsedantně-kompulzivní poruchy

Obsedantně-kompulzivní porucha (OCD) je závažné duševní onemocnění s častým chronickým průběhem. Za terapii první volby u OCD jsou považována serotonergně působící antidepressiva podávaná ve vysokých terapeutických dávkách po dostatečně dlouhou dobu, anebo kognitivně-behaviorální psychoterapie. Nejzávažnější farmakorezistentní formy OCD mohou kromě ablativního stereotaktického neurochirurgického zákroku těžit z rozvoje nových neuromodulačních technik mozku, jako je repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS). Dosud bylo publikováno devět randomizovaně kontrolovaných a tři otevřené studie ověřující účinnost a bezpečnost rTMS při ovlivnění OCD příznaků. Výsledky těchto studií ukazují, že ať již nízkofrekvenční, či vysokofrekvenční rTMS cílená na oblast prefrontálního kortexu není efektivní při léčbě OCD. Naopak oblasti suplementární motorické arey či orbitofrontálního kortexu lze považovat za nadějně pro účinnou a dobře tolerovanou rTMS léčbu u OCD. Budoucí studie by se měly zaměřit na definování optimálních demografických, klinických, stimulačních či neurofyziologických parametrů, které budou spojeny

SUMMARY

Příkryl R. Role of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of obsessive-compulsive disorder

Obsessive-compulsive disorder (OCD) is a severe mental disorder with often chronic course. The first option treatment strategies for OCD consist of high doses of serotonin acting antidepressants given over long periods of time and/ or cognitive-behavioral therapy. The most severe resistant forms of OCD may benefit except of ablative stereotactic neurosurgery from development of new types of focal neuromodulatory interventions like repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). Up to now nine randomized controlled trials and three open trials assessing the safety and efficacy of rTMS in the treatment of OCD were published. The results of these studies show that neither low frequency nor high frequency rTMS focused on the prefrontal cortex is effective in the treatment of OCD. By contrast supplementary motor area and/or orbitofrontal cortex seem to be candidate regions for effective and well tolerated rTMS treatment of OCD. Future trials should aim at determining optimal demographic, clinical, stimulation and neurophysiological parameters correlated with good rTMS therapeutic outcome in the treatment of OCD.

s dobrou terapeutickou odezvou rTMS při léčbě OCD.

Klíčová slova: repetitivní transkraniální magnetická stimulace, rTMS, obsedantně-kompulzivní porucha, OCD, stimulace, prefrontální kortex, orbitofrontální kortex, suplementární motorická area.

Key words: repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS, obsessive-compulsive disorder, OCD, stimulation, prefrontal cortex, orbitofrontal cortex, supplementary motor area.

ÚVOD

Obsedantně-kompulzivní porucha (OCD) je závažné duševní onemocnění s častým chronickým průběhem. Prevalence se pohybuje v rozmezí 2,5 až 4 %.¹ Průběh OCD vede k výraznému narušení sociálních i pracovních schopností a s nimi souvisejícím negativním ekonomickým důsledkům.² Z klinického pohledu se onemocnění projevuje obsesemi anebo kompulzemi. Obsese jsou specifickou poruchou myšlení, při které se vnucují do mysli jedince vtíravé myšlenky a nedají se vůlí potlačit. Jedinec je vnímá jako cizí, narušující jeho myšlení a soustředění. Na rozdíl od bludů má náhled na jejich chorobnost. Kompulze jsou charakterizovány jako opakující se cílevědomé jednání s určitým cílem, které je vykonáváno v důsledku reakce na obsese s cílem je neutralizovat. Subjekt má opět náhled na nesmyslnost nebo nadměrnost tohoto jednání.

Léčba obsedantně-kompulzivní poruchy

Za terapii první volby u OCD jsou považována serotonergně působící antidepresiva (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo klomipramin) podávaná ve vysokých terapeutických dávkách po dostatečně dlouhou dobu (minimálně tři měsíce), anebo kognitivně-behaviorální psychoterapie (KBT). Za úspěšnou léčbu OCD v současnosti považujeme značné zlepšení na škále celkového klinického dojmu (CGI) při současném alespoň 35% poklesu celkového skóre škály Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS), která specificky hodnotí charakter a intenzitu obsedantních a kompulzivních příznaků. V případě farmakorezistence je doporučeno použít antidepresiva ze skupiny selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI), aplikovat intravenózně citalopram či klomipramin nebo nasadit malé dávky antipsychotik druhé generace.³ Téměř dvě třetiny pacientů však farmakoterapii v dostatečné dávce netolerují nebo u nich přetrvávají reziduální příznaky s negativním dopadem na celkové fungování a kvalitu života.⁴ Z těchto důvodů je třeba zejména u farmakorezistentních forem OCD hledat alternativní způsoby léčby k farmakoterapii či psychoterapii. Rezistence u OCD je obvykle definována jako minimálně jeden neúspěšný terapeutický

pokus antidepresivem ze skupiny SSRI anebo KBT. Nejzávažnější farmakorezistentní formy OCD mohou proto kromě ablativního stereotaktického neurochirurgického zákroku těžit zejména z rozvoje nových neuromodulačních technik mozku, jako jsou repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS) nebo hluboká mozková stimulace (deep brain stimulation: DBS).⁵ Jelikož současné poznatky využití DBS v léčbě OCD byly v našem časopise nedávno popsány,⁶ zaměřuje se tento článek výhradně na možnosti terapeutického ovlivnění příznaků OCD pomocí rTMS.

Charakteristika repetitivní transkraniální magnetické stimulace

Neuromodulační stimulace pomocí rTMS představuje inovativní technickou modalitu, která umožňuje neinvazivní přímé, jakožto i prostřednictvím transsynaptického přenosu nepřímé ovlivnění neuronové aktivity korových mozkových oblastí a neuronálních okruhů, které jsou začleněny do etiopatogeneze příslušného neuropsychiatrického onemocnění.⁷

Jedná se o metodu, která využívá principu elektromagnetické indukce. Na povrch hlavy se přiloží malá cívka, přes kterou prochází primární proud. Ten vyvolá tvorbu magnetického pole. Oscilace magnetického pole v mozku indukují vznik sekundárního proudu, jehož velikost je funkcí oscilace magnetického pole, jeho velikost tedy závisí na vlastnostech a síle magnetického pole a primárního proudu v cívce.⁸ Pro charakteristiku sekundárního proudu platí, že je asi 100 000krát slabší než primární proud v cívce. Současné cívky produkují magnetické pole o síle 1,5 až 2 Tesla a jsou schopné aktivovat neurony do vzdálenosti 1,5 až 2 cm od povrchu cívky.⁹ Vzdálenost, ve které je cívka schopna depolarizovat neurony, je dána tím, že intenzita magnetického pole se snižuje s logaritmem vzdálenosti od cívky.¹⁰ Aby byl indukovaný proud dostatečně intenzivní na vyvolání depolarizace neuronů, musí se v cívce rychle měnit, musí rychle začít a skončit, anebo rychle změnit směr, a to během 300 milisekund.¹¹ Pro dobré klinické působení je nutné, aby stimuly byly rychlé a opakované. Pokud ke stimulaci dojde častěji než jednou za sekundu (1 Hz), nazývá se rychlou neboli vysokofrekvenční rTMS. Jako pomalá neboli nízkofrekvenční

stimulace je označována rTMS s frekvencí nižší než 1 Hz. Toto rozdělení je založeno na rozdílném fyziologickém účinku a stupni rizika spojeném s pomalou a rychlou stimulací. Podle FDA (U.S. Food and Drug Administration) stimulace o frekvenci nižší než 1 Hz nemají signifikantní riziko, zatímco stimulace o frekvenci vyšší než 1 Hz určité riziko mají.¹² Mechanismus, kterým rTMS ovlivňuje funkci mozku, není dosud zcela objasněn. Existují ale důkazy, že rTMS o vysoké frekvenci (10 až 20 Hz) zvyšuje mozkovou excitabilitu, zatímco nízkofrekvenční rTMS (1 Hz) ji snižuje. Indukované elektrické pole na buněčné úrovni uvádí volné náboje do souvislého pohybu v intra- i extracelulárních prostorech. Dochází buď k depolarizaci, nebo k hyperpolarizaci buněčných membrán přerušujících externě indukovaný proud. Tím dochází ke změně transmembránového napětí a ke změnám iontových kanálů závislých na napětí. Po proběhlé TMS dochází k souvislé aktivaci neuronů, k metabolickým, hemodynamickým a behaviorálním změnám. TMS vyvolává excitaci hlavně na ohybech kortiko-kortikálních nebo kortikospinálních vláken nebo na nervových zakončeních blízko povrchu kůry mozkové.¹³ rTMS ovlivňuje nejen neurony mozkového kortexu uložené přímo pod cívkou, ale také cestou transsynaptického spojení neurony vzdálenější od místa stimulace. Z pohledu pacientů se proces stimulace může někdy jevit jako částečně nepohodlný, ale v žádném případě není bolestivý. Pacient zůstává během výkonu při vědomí, ihned po skončení terapie je schopen chůze a stav po výkonu nevyžaduje žádné zvláštní omezení nebo dohled. U některých pacientů je možné pozorovat bolest hlavy vyvolanou tenzí stimulovaných svalů, která přetrvává několik hodin po výkonu.¹⁴ Za nejvážnější nežádoucí účinek je považována indukce epileptiformního záchvatu během léčby. Riziko záchvatů závisí na parametrech stimulace, při nízkých frekvencích (1 Hz a méně) nebyly žádné záchvaty pozorovány.¹⁵

Patofyziologie obsedantně-kompulzivní poruchy

Z výsledků neurozobrazovacích a neurofyziologických studií vyplývá, že neurobiologickým substrátem OCD je kortiko-striato-talamo-kortikální smyčka, která rovněž souvisí s patofyziologií OCD příbuzných neuropsychiatrických onemocnění, jako jsou Touretteův syndrom či Huntingtonova chorea.^{16,17,18} Závažnost obsedantně-kompulzivních příznaků souvisí s mírou dysfunkce v orbitofronto-striato-pallido-talamických okruzích, které zahrnují orbitofrontální kortex (OFC), dorzolaterální prefrontální kortex (DLPFC), přední cingulum, nc. caudatus, putamen, globus pallidus a talamus.¹⁹ Neurochirurgický zásah do těchto oblastí mozku (cingulotomie, limbická leukotomie) podstatně zmírňuje intenzitu OCD příznaků. Stejněho efektu lze dosáhnout i za podmínek nesrovnatelně nižší invazivnosti pomocí DBS, při níž se stimulační elektrody zavádějí nejčastěji do oblasti subthalamického jádra.²⁰

Kromě kortiko-striálních okruhů jsou do patofyziologie OCD rovněž zapojeny limbické struktury, jako jsou amygdala²¹ nebo inzula,²² které podmiňují narušené emoční a motivační procesy u OCD. Tíže OCD příznaků

pozitivně koreluje s metabolickou aktivitou a hyperexcitabilitou OFC, nc. caudatu, talamu a předního cingula, tedy struktur podílejících se na regulaci emocí a kognice.²³ Patofyziologie OCD vykazuje mozkovou lateralitu, protože změny neuronálních aktivit jsou nacházeny převážně v pravé mozkové hemisféře a pouze pravostranná, avšak ne levostranná kapsulotomie vede ke zmírnění OCD příznaků.^{24,25} Také motorické a premotorické kortikální oblasti, jako je zejména suplementární motorická area (SMA), jsou hyperexcitabilní nejen u OCD, ale i Touretteova syndromu, který se při OCD často vyskytuje.^{26,27}

STIMULACE DORZOLATERÁLNÍHO PREFRONTÁLNÍHO KORTEXU POMOCÍ rTMS V LÉČBĚ OCD

Přehled studií využívajících stimulaci DLPFC pomocí rTMS v léčbě OCD je zobrazen v tab. 1. Prvotní studie, které zkoumaly bezpečnost a účinnost rTMS v léčbě OCD, se pokoušely modulovat perfuzi a aktivitu mozkových oblastí začleněných do patofyziologie OCD, jako jsou přední cingulum a OFC. Pro tento účel byla zvolena inhibiční i aktivační stimulace levého nebo pravého DLPFC. Byla testována hypotéza, zda DLPFC může sloužit jako výchozí bod pro modulaci těchto oblastí prostřednictvím kortiko-subkortikálních neuronálních okruhů.²⁸ Neléčení pacienti s OCD mají hypermetabolismus, respektive zvýšenou perfuzi prefrontálního kortexu (PFC),²⁹ k normalizaci dochází farmakologickou léčbou i neurochirurgickým zákrokem,^{24,30} Z rTMS studií u deprese je známý přímý vliv rTMS na neuronální aktivitu PFC v závislosti na zvolené frekvenci stimulace.¹³

Pionýrskou prací, jenž testovala rTMS v léčbě OCD, byla jednoduše zaslepená studie, která srovnávala vliv jedné 20Hz vysokofrekvenční stimulace nad oblastmi pravého DLPFC, levého DLPFC a střední okcipitální oblasti jako kontrolní stimulace u 20 pacientů s OCD.³¹ Intenzita stimulace byla stanovena na 80 % individuálního motorického prahu (MP). Jednorázová stimulace pravého DLPFC vedla ke snížení intenzity kompulzí, ale ne obsesí. Poněkud překvapivě způsobila i přechodné zlepšení nálady, i když vysokofrekvenční rTMS nad pravým DLPFC většinou náladu zhoršuje.³² Levostranná stimulace DLPFC neovlivnila obsese ani kompulze, stimulace střední okcipitální oblasti vedla k mírnému zhoršení kompulzí bez vlivu na obsese.³¹

Stranový účinek vysokofrekvenční rTMS nad DLPFC u OCD byl zkoumán ve dvoutýdenní, jednoduše zaslepené studii. Bylo do ní zařazeno 12 léčených pacientů s rezistentní OCD, kteří podstoupili 10 stimulačních sezení vysokofrekvenční 10 Hz rTMS o intenzitě 110 % individuálního MP nad oblastí pravého anebo levého DLPFC. Na konci stimulace a jeden měsíc po jejím ukončení byl zjištěn signifikantně významný pokles celkového skóre Y-BOCS u obou skupin pacientů. Významnost přetrvávala i po korekci na změnu deprese během stimulace. Obě stimulace byly srovnatelné i z pohledu klinicky významného zlepšení (změna celkového skóre Y-BOCS > 40 % oproti počátku), kritérium splnili vždy dva pacienti z každé sku-

piny. Jeden pacient (dva celkově) z každé skupiny dosáhl i plně remise příznaků na konci stimulace. Jeden z nich se sice později zhoršil, avšak následná čtyřtýdenní stimulace opět snížila OCD příznaky.³³

V roce 2001 byla provedena i dvojitě zaslepená, placebovou stimulací kontrolovaná studie, která posuzovala účinnost nízkofrekvenční 1Hz rTMS nad pravým DLPFC u 18 pacientů s OCD. Pacienti byli náhodně rozděleni na dvě skupiny, 10 z nich podstoupilo aktivní léčbu a 8 placebovou stimulací. Intenzita u skutečné stimulace činila 120 % MP a u placebové 20 % MP. K léčbě byla užitá kruhová cívka, pacienti podstoupili tři stimulace týdně po dobu šesti týdnů. Nebyl nalezen přínos aktivní léčby oproti placebové, pouze dva pacienti z aktivní léčby a jeden z placebové byli považováni za respondéry (změna celkového skóre Y-BOCS > 40 % oproti počátku).³⁴

Nízkofrekvenční 1Hz rTMS nad oblastí levého DLPFC byla použita ve dvojitě zaslepené, placebovou stimulací kontrolované studii u 33 pacientů s OCD, kteří vykazovali farmakorezistenci na léčbu SSRI. Léčba obsahovala deset stimulací po dobu dvou týdnů, které byly u 18 pacientů aktivní a u 12 pacientů placebové. Stimulační intenzita byla definována jako 110 % MP, ke stimulaci byla použita osmičková stimulační cívka, která pro účely placebové stimulace svírala úhel 90 stupňů s povrchem hlavy. I když obě stimulace vedly ke statisticky významnému poklesu celkového skóre Y-BOCS, nebyl nalezen rozdíl mezi skutečnou a placebovou stimulací na konci léčby a po dvou týdnech od ukončení stimulace. Navzdory vyšší vstupní závažnosti OCD u pacientů léčených skutečnou rTMS, nízkofrekvenční rTMS aplikovaná nad oblastí levého DLPFC neprokázala dle autorů potenciál v léčbě OCD.³⁵

V další dvojitě zaslepené, placebovou stimulací kontrolované studii byla zkoumána účinnost vysokofrekvenční 10 Hz rTMS aplikované nad levým DLPFC u 18 pacientů s farmakorezistentní OCD. Deset pacientů bylo léčeno aktivně a osm placebovou stimulací. Obě léčby obsahovaly deset sezení během dvou týdnů a stimulační intenzitě 110 % MP. Pro placebovou stimulaci byla použita placebová stimulační cívka. Rozdíl mezi aktivní a placebovou stimulací však nalezen nebyl.³⁶

Ke stejnému závěru dospěla i dvoutýdenní randomizovaná, placebem kontrolovaná studie, při níž byla vysokofrekvenční 10Hz rTMS aplikována nad oblastí pravého DLPFC v deseti sezeních. Bylo do ní zařazeno 42 pacientů s OCD, polovina z nich absolvovala skutečnou a polovina placebovou léčbu. Závažnost OCD se nijak nezměnila bez ohledu na druh stimulace. Bylo však popsáno zlepšení deprese a úzkosti u pacientů léčených skutečnou rTMS ve srovnání s placebovou léčbou. To je poněkud překvapivé, protože vysokofrekvenční rTMS nad pravým DLPFC je neúčinná v léčbě deprese. Autoři proto dospěli ke spekulativnímu závěru, že tyto stimulační parametry by mohly být vhodné jen pro pacienty s OCD, u nichž se vyskytuje komorbidní deprese.³⁷

Také čeští výzkumníci se pokoušeli léčit OCD pomocí rTMS. V kazuistickém sdělení byla popsána účinnost nízkofrekvenční (1Hz) stimulace levého DLPFC u pacienta s farmakorezistentní OCD. Po 15 aplikacích došlo k poklesu celkového skóre Y-BOCS o 32 %, dle škály CGI byl pacient hodnocen jako značně zlepšen. Klinické zlepšení bylo

navíc doprovázeno poklesem vychytávání ¹⁸FDG (deoxyglukóza značena radioaktivním fluorem) v oblasti stimulace i dalších korových oblastech.³⁸ Autor článku publikoval případovou studii muže s farmakorezistentní OCD, který byl léčen nízkofrekvenční (1Hz) stimulací levého DLPFC pomocí rTMS. Léčba se skládala z dvou dvoutýdenních bloků: placebové a skutečné stimulace. Ke zlepšení psychopatologie o 36 % dle Y-BOCS došlo až po skutečné stimulaci, což bylo interpretováno jako účinnost rTMS při léčbě farmakorezistentní formy OCD i při eliminaci případného placebo efektu.³⁹ Další publikovaná kazuistika je zajímavá tím, že využila rTMS při léčbě pacientky trpící současně OCD i těžkou depresí. Nízkofrekvenční (1Hz) rTMS cílená na oblast pravého DLPFC v počtu 20 sezení o intenzitě 110 % individuálního MP se však ukázala být účinnější v ovlivnění depresivních příznaků než samotného OCD.⁴⁰

STIMULACE SUPLEMENTÁRNÍ MOTORICKÉ AREY POMOCÍ rTMS V LÉČBĚ OCD

V neurofyziologických studiích jsou u OCD nacházeny zvýšené precentrální somatosenzorické evokované potenciály a snížená funkce centrálního senzomotorického gatingu, což ukazuje na narušenou schopnost modulace senzomotorických informací díky vysoké kortikální excitabilitě motorického kortexu.⁴¹ Tyto nálezy opravňují považovat nízkofrekvenční rTMS nad SMA za nadějnou alternativu pro stimulační léčbu OCD.⁴²

Přehled studií využívajících stimulaci SMA pomocí rTMS v léčbě OCD je zobrazen v tab. 2. První otevřená studie, která posuzovala účinnost a bezpečnost nízkofrekvenční rTMS nad SMA včetně vlivu na kortikální hyperexcitabilitu, byla provedena v roce 2006 u pacientů s farmakorezistentní OCD nebo Touretteovým syndromem (TS). Bylo do ní zařazeno pět pacientů s OCD, dva pacienti s OCD a komorbidním TS a tři pacienti s TS. Byla užitá nízkofrekvenční 1Hz rTMS v deseti sezeních po dobu dvou týdnů o intenzitě 110 % individuálního MP. Již v průběhu prvního týdne bylo patrné klinické zlepšení, na konci druhého týdne bylo u 60 % pacientů dosaženo statisticky významného poklesu obsesí, kompulzí, deprese, úzkosti, tiků a zlepšení v sebehodnotící škále. Zlepšení zůstalo stabilní po dobu třech měsíců. Tři z pěti pacientů s OCD dosáhli více než 40% poklesu celkového skóre Y-BOCS na konci stimulace. Zlepšení na škále celkového klinického dojmu (CGI) bylo pozorováno na konci prvního i druhého týdne stimulace a přetrvalo do třetího měsíce po jejím ukončení.⁴³

Po této pilotní studii léčil Mantovani dva pacienty trpící chronickým farmakorezistentním TS a OCD nízkofrekvenční 1 Hz rTMS aplikovanou nad SMA během deseti stimulačních sezení o intenzitě 110 % individuálního MP. Stimulace vedla k 36%, respektive 68% snížení motorických a slovních tiků a zlepšení celkového sociálního fungování, které přetrvalo po dobu čtyř měsíců od ukončení stimulace. Poněkud překvapivě se příznaky OCD snížily jen o 28 %, respektive 16 %, což bylo v kontrastu při použití vyšší stimulační intenzity ve srovnání s pilotní studií.⁴⁴

Tab. 1. Přehled studií se stimulací dorzolaterálního prefrontálního kortexu pomocí rTMS v léčbě OCD

Autor studie	Design studie	Počet pacientů	Stimulační parametry	Výsledek
Greenberg et al. 1997 ³¹	Jednoduše zaslepená, randomizovaná studie	N = 12	20 Hz, 80 % MP, pravý vs. levý DLPFC vs. střední okcipitální kortex, 1 sezení, 20 min, 20 trainů, osmičková cívka	Pravý DLPFC = redukce kompulzí
Alonso et al. 2001 ³⁴	Dvojitě zaslepená, randomizovaná, placebovou stimulací kontrolovaná studie	N = 18 N = 10 (skutečná rTMS) N = 8 (placebo rTMS)	1 Hz, 110 % MP, pravý DLPFC, 18 sezení (6 týdnů), kruhová cívka; placebová stimulace (20% MP, kruhová cívka svírající úhel 90 stupňů s povrchem hlavy)	Skutečná rTMS = placebo rTMS = žádná změna Y-BOCS
Sachdev et al. 2001 ³³	Jednoduše zaslepená, randomizovaná studie	N = 12 N = 6 (pravý DLPFC) N = 6 (levý DLPFC)	10 Hz, 110 % MP, pravý vs. levý DLPFC, 10 sezení, osmičková cívka	Pravý DLPFC = levý DLPFC = pokles Y-BOCS
Praško et al. 2006 ³⁵	Dvojitě zaslepená, randomizovaná, placebovou stimulací kontrolovaná studie	N = 33 N = 18 (skutečná rTMS) N = 12 (placebo rTMS)	1 Hz, 110 % MP, levý DLPFC, 10 sezení (2 týdny), osmičková cívka; placebová stimulace (osmičková cívka svírající úhel 90 stupňů s povrchem hlavy)	Skutečná rTMS = placebo rTMS = pokles Y-BOCS
Sachdev et al. 2007 ³⁶	Dvojitě zaslepená, randomizovaná, placebovou stimulací kontrolovaná studie	N = 18 N = 10 (skutečná rTMS) N = 8 (placebo rTMS)	10 Hz, 110 % MP, levý DLPFC, 10 sezení (2 týdny), osmičková cívka, placebová stimulace (shamová cívka)	Skutečná rTMS = placebová rTMS
Sarkhel et al. 2010 ³⁷	Jednoduše zaslepená, randomizovaná, placebovou stimulací kontrolovaná studie	N = 42 N = 21 (skutečná rTMS) N = 21 (placebo rTMS)	10 Hz, 110 % MP, pravý DLPFC, 10 sezení, osmičková cívka; placebová stimulace (osmičková cívka svírající úhel 45 stupňů s povrchem hlavy)	Skutečná rTMS = placebová rTMS = žádná změna Y-BOCS
Horáček et al. 2003 ³⁸	Kazuistická studie	N = 1	1 Hz, 100 % MP, levý DLPFC, 15 sezení (3 týdny), osmičková cívka	Pokles Y-BOCS
Příkryl et al. 2004 ³⁹	Zaslepená, placebovou stimulací kontrolovaná případová studie	N = 1	1 Hz, 110 % MP, levý DLPFC, 10 sezení (2 týdny), osmičková cívka; placebová stimulace (osmičková cívka svírající úhel 90 stupňů s povrchem hlavy)	Skutečná rTMS > placebo rTMS
Ustohal a Příkryl, 2008 ⁴⁰	Kazuistická studie	N = 1	1 Hz, 110 % MP, pravý DLPFC, 20 sezení (4 týdny), osmičková cívka	Výrazný pokles deprese, mírný pokles OCD příznaků

DLPFC: dorzolaterální prefrontální kortex; MP: motorický práh; rTMS: repetitivní transkraniální magnetická stimulace; Y-BOCS: Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale

Ve snaze zlepšit zacílení stimulační cívky nad SMA byla v následující práci využita bezrámová stereotaktická neuronavigace v kombinaci s funkční magnetickou rezonancí (fMRI). Jako aktivační paradigma byl použit motorický test vzájemného opozičního pohybu palce a prstů ruky. Touto metodou byli zaměřeni a léčeni dva pacienti se závažnou chronickou formou OCD, kteří v minulosti nereagovali na SSRI, antipsychotika či KBT. Oba podstoupili nízkofrekvenční 1Hz stimulační léčbu v rozsahu deseti sezení o intenzitě 100 % individuálního MP. Osmičková cívka byla individuálně lokalizována na základě kombinovaných funkčních a strukturálních MRI dat. Po ukončení léčby bylo dosaženo významného snížení deprese, úzkosti, ale zejména v průměru 41% poklesu celkového skóre na škále Y-BOCS (první pacient o 27 %, druhý o 54 %).⁴⁵

Stejní autoři publikovali v témže roce výsledky randomizovaně zaslepené studie s 21 pacienty s farmakorezistentní OCD, kteří byli po dobu čtyř týdnů léčeni placebovou nebo

skutečnou nízkofrekvenční 1Hz rTMS cílenou na SMA. Za primární hodnotící údaj byla považována změna na škálách Y-BOCS a CGI v průběhu léčby, response byla definována 25% poklesem celkového skóre Y-BOCS oproti výchozímu stavu. Pacientům, u kterých došlo k responzi (bez ohledu na typ stimulace), bylo nabídnuto pokračovat ve čtyřtýdenní otevřené léčbě skutečnou rTMS. Zaslepenou část studie dokončilo 18 pacientů se stejným počtem v aktivní i placebové větvi. Pacienti léčení skutečnou rTMS dosáhli většího počtu responzí (6/9) a poklesu skóre Y-BOCS (32 %) ve srovnání s placebovou stimulací (2/9; pokles o 12 %). Skutečná rTMS rovněž zmírnila depresi, úzkost a normalizovala předstimulační kortikální hyperexcitabilitu a zvýšený motorický práh pravé mozkové hemisféry, čímž autoři potvrdili svá předchozí zjištění.⁴⁶

Avšak jiní autoři výsledky Mantovaniho et al. neprokázali.⁴⁷ Ve dvojitě zaslepené, randomizované, placebovou stimulací kontrolované studii byl zkoumán účinek dvou-

Tab. 2. Přehled studií se stimulací suplementární motorické arey a orbitofrontálního kortexu pomocí rTMS v léčbě OCD

Autor studie	Design studie	Počet pacientů	Stimulační parametry	Výsledek
Mantovani et al. 2006 ⁴³	Otevřená studie	N = 10 (7 s OCD a TS; 5 s OCD)	1 Hz, 100 % MP, SMA oboustranně, 10 sezení (2 týdny), osmičková cívka	Pokles Y-BOCS
Mantovani et al. 2007 ⁴⁴	Kazuistická studie	N = 2 (OCD +TS)	1 Hz, 110 % MP, SMA oboustranně, 10 sezení (2 týdny), osmičková cívka	Výrazný pokles tiků, střední pokles OCD příznaků
Kang et al. 2009 ⁴⁷	Dvojitě zaslepená, randomizovaná, placebovou stimulací kontrolovaná studie	N = 20 N = 10 (skutečná rTMS) N = 10 (placebo rTMS)	1 Hz, 110 % MP, pravý DLPFC, 10 sezení + 1Hz, 100 % MP, SMA oboustranně, osmičková cívka; placebová stimulace (osmičková cívka svírající úhel 45 stupňů s povrchem hlavy)	Skutečná rTMS = placebová rTMS = žádná změna Y-BOCS
Mantovani et al. 2010 ⁴⁶	Dvojitě zaslepená, randomizovaná, placebovou stimulací kontrolovaná studie	N = 21 N = 11 (skutečná rTMS) N = 10 (placebo rTMS)	1 Hz, 100 % MP, SMA oboustranně, 10 sezení (4 týdny), osmičková cívka	Skutečná rTMS > placebo rTMS
Mantovani et al. 2010 ⁴⁵	Kazuistická studie	N = 2	1 Hz, 100 % MP, SMA oboustranně, 10 sezení (2 týdny), osmičková cívka, stereotaktická bezrámová neuronavigace	Pokles Y-BOCS
Ruffini et al. 2009 ⁵¹	Jednoduše zaslepená, randomizovaná, placebovou stimulací kontrolovaná studie	N = 23 N = 16 (skutečná rTMS) N = 7 (placebo rTMS)	1 Hz, 80 % MP, levý OFC, 15 sezení, osmičková cívka; placebová stimulace (osmičková cívka svírající úhel 90 stupňů s povrchem hlavy)	Skutečná rTMS > placebo rTMS

MP: motorický práh; OFC: orbitofrontální kortex; OCD: obsedantně-kompulzivní porucha; SMA: suplementární motorická areja; rTMS: repetitivní transkraniální magnetická stimulace; TS: Touretteův syndrom; Y-BOCS: Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale

týdenní nízkofrekvenční rTMS cílené na oblasti pravého DLPFC a SMA u 20 léčených pacientů s farmakorezistentní OCD. Polovina byla léčena placebovou a polovina aktivní rTMS o těchto stimulačních parametrech: 10 stimulačních na pravý DLPFC (1 Hz, 110 % MP) následovaných oboustrannou stimulací SMA (1 Hz, 100 % MP). Po dvou-týdenní stimulaci a dva týdny po ukončení stimulační léčby došlo sice ke snížení Y-BOCS skóre, nebyl však nalezen rozdíl mezi aktivní a placebovou stimulací. Vyšší vstupní skóre Y-BOCS u skupiny léčené skutečnou rTMS oproti placebové se ovšem nezdá být důvodem pro nenalezení účinnosti rTMS v této studii.⁴⁷

STIMULACE ORBITOFRONTÁLNÍHO KORTEXU (OFC) POMOCÍ rTMS V LÉČBĚ OCD

OFC hraje důležitou roli v patofyziologii OCD. Intenzita obsesí a kompulzí pozitivně koreluje s hyperaktivitou orbitofronto-subkortikálních okruhů a zvýšenou funkční aktivitou OFC levostranně^{48,49} či oboustranně.⁵⁰ Z těchto teoretických předpokladů vycházela jednoduše zaslepená, placebovou stimulací kontrolovaná studie s cílem ověřit účinnost stimulace OFC pomocí rTMS v léčbě OCD (tab. 2). Byla použita nízkofrekvenční 1Hz stimulace cílená na oblast levého OFC. Pro místo zaměření OFC byl použit bod odpovídající poloze Fp1 dle mezinárodního 10-20 systému EEG. Studie trvala tři týdny a bylo do ní zařazeno 23 léčených pacientů s farmakorezistentní OCD.

V aktivní větvi bylo léčeno 16 a v placebové 7 pacientů. Stimulační intenzita byla definována 80 % individuálního MP. Skutečná stimulační léčba vedla ke statisticky většímu poklesu ($p < 0,04$) Y-BOCS skóre oproti placebové větvi, tento efekt byl zachován i po dobu následných 10 týdnů ($p < 0,02$). U poloviny pacientů v aktivní větvi bylo dosaženo minimálně 25% redukce Y-BOCS skóre, zatímco v placebové větvi to bylo pouze u jednoho pacienta. Výše uvedená redukce se zachovala u 6 pacientů v aktivní větvi po dobu 10 týdnů od ukončení stimulace.⁵¹

SNÁŠENLIVOST A NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY rTMS V LÉČBĚ OCD

V žádné rTMS studii v indikaci OCD nebyly popsány žádné vážné kognitivní či neurologické komplikace včetně epileptických paroxysmů. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patřila středně silná bolest hlavy, bolestivost v místě stimulace, záškuby v obličeji či nevolnost. Nežádoucí účinky se častěji objevovaly při stimulaci DLPFC než SMA či OFC.⁴²

KRITICKÝ ROZBOR rTMS STUDIÍ V LÉČBĚ OCD

Dosud bylo publikováno devět randomizovaně kontrolovaných a tři otevřené studie ověřující účinnost a bez-

pečnost rTMS při ovlivnění obsedantně-kompulzivních příznaků. Provedené studie je možné charakterizovat poměrně nízkým počtem zařazených pacientů a značnou nesourodostí ve smyslu závažnosti OCD, stupni farmakorezistence, přítomnosti komorbidní deprese či různorodé doprovodné farmakoterapie. Také stimulační parametry nebyly ve studiích ucelené. Do randomizovaných kontrolovaných studií byl zařazován poměrně nízký počet pacientů, což vedlo k nedostatečné statistické síle pro odlišení efektu skutečné stimulace od placebové.

Dvojitě zaslepené, placebovou stimulací kontrolované studie s vysokofrekvenční či nízkofrekvenční stimulací cílenou na oblast pravého nebo levého DLPFC vedly sice ke snížení Y-BOCS skóre u aktivní i placebové stimulace, ovšem bez statisticky významného rozdílu mezi nimi,^{35,36} nebo neměly žádný terapeutický efekt.^{34,37,47} Pouze ve studii Sachdeva, která srovnávala účinek vysokofrekvenční rTMS nad oblastí pravého oproti levému DLPFC, bylo prokázáno významné snížení závažnosti OCD, a to i po korekci na změnu intenzity deprese v průběhu stimulace.³³ I když každý třetí pacient v obou větvích dosáhl responze definované minimálně 40% redukcí celkového skóre Y-BOCS během stimulace, autoři se domnívají, že pozitivní výsledky je možné považovat spíše za placebový efekt, zvláště při nízkém počtu zařazených pacientů (N = 12) a nepřítomnosti kontroly placebovou stimulační větví. Tento předpoklad autoři potvrdili ve své pozdější studii, při níž neprokázali účinek vysokofrekvenční rTMS nad oblastí levého DLPFC oproti placebové stimulaci na příznaky OCD.³⁶

Výsledky těchto studií vedou proto k poměrně jednoznačnému závěru, že ať již nízkofrekvenční, či vysokofrekvenční rTMS cílená na oblast PFC není efektivní při léčbě obsedantních a kompulzivních příznaků. Jejich občasná redukce může souviset spíše s druhotným účinkem rTMS na afektivní příznaky. Naopak nadějně výsledky přinesly studie, které nízkofrekvenčně modulovaly oblasti SMA^{43,44,45,46} nebo OFC.⁵¹ Statisticky významné poklesy skóre Y-BOCS či větší zastoupení respondérů při skutečné léčbě byly navíc nezávislé na ovlivnění deprese či úzkosti.⁴² Zejména ve studiích se stimulací SMA je možné považovat účinek rTMS na OCD za specifický, jelikož SMA není nijak zapojena do patofyziologie deprese. Hypotéza specifického účinku rTMS na OCD působením přes SMA byla navíc podpořena faktem, že ústup OCD příznaků byl doprovázen zvýšením klidového MP pravé mozkové hemisféry. To je v souladu s nálezy funkčních neurozobrazovacích metod, které nalézají u OCD primárně pravostranné změny mozkové aktivity.^{52,53} Skutečnost, že zmírnění obsedantních a kompulzivních příznaků je při stimulaci SMA doprovázeno změnami motorické kortikální excitability, ukazuje, že účinek rTMS na OCD není způsoben

pouhým placebovým efektem. Navíc byli do studií zařazováni výhradně pacienti se závažnou a farmakorezistentní OCD, při níž se obecně placebový efekt do konečného terapeutického účinku promítá jen v omezené míře.⁵⁴

Ovšem i negativní výsledky provedených studií je třeba hodnotit optikou zvolených stimulačních parametrů, podobně jako při užití rTMS v jiných neuropsychiatrických indikacích.⁵⁵ Doba stimulace byla z pohledu dnešních znalostí zejména z léčby deprese poměrně krátká (většinou dva týdny), v týdnu byla jen tři stimulační sezení místo obvyklých pěti či byla užitá kruhová cívka místo osmičkové, která umožňuje lepší zacílení na stimulovanou oblast.^{34,56} Rovněž podmínky zaslepení při placebové stimulaci nebyly optimální. Také rozmanité klinické parametry, jako závažnost OCD, stupeň rezistence či nestejnorodá farmakoterapie, mohly přispět k nejednoznačným výsledkům.⁴²

Při posuzování výsledků rTMS studií v léčbě OCD je však třeba mít na paměti, že ve většině případů byli do studií zařazováni pacienti s chronickým a vysoce rezistentním průběhem OCD. Pokud by rTMS byla aplikována pacientům s mírnějším průběhem onemocnění, v časnějším stadiu, či dokonce jako první terapeutická volba, lze spekulovat, že by efektivita rTMS mohla být významně vyšší. Přesto na základě dostupných dat lze shrnout, že stimulace SMA se jeví být mnohem nadějnější v léčbě OCD než DLPFC. Další nadějnou kandidátní oblastí se může jevit i OFC, k ověření je však třeba dalších randomizovaných kontrolovaných dvojitých studií.⁴²

ZÁVĚR

Dosud publikované studie díky nejednoznačným až rozporuplným výsledkům neumožňují učinit konzistentní závěr o účinnosti rTMS v léčbě obsedantních a kompulzivních příznaků. Přesto se ukazuje být jasnější konsensus ohledně stimulačního místa, protože SMA či OFC lze považovat za nadějně oblasti pro účinnou a dobře tolerovanou rTMS léčbu u OCD. Pro lepší rozpoznání role rTMS v léčbě OCD je však třeba provést randomizované, placebovou stimulací kontrolované studie s dostatečným počtem pacientů ideálně bez rozmanité farmakoterapie a jiné psychiatrické komorbidity, zejména pak deprese. Stimulační parametry by měly vycházet ze současných doporučení pro léčbu deprese, pro zaslepení by měla být použita placebová „sham“ cívka. Budoucí studie by se rovněž měly zaměřit na definování optimálních demografických, klinických, stimulačních či neurofyziologických parametrů, které budou spojeny s dobrou terapeutickou odezvou rTMS při léčbě OCD.

LITERATURA

1. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Greenwald S, Hwu HG, Lee CK et al. The cross national epidemiology of obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1994; 55 (Suppl): 5–10.
2. DuPont RL, Rice DP, Shiraki S, Rowland CR. Economic costs of obsessive-compulsive disorder. *Med Interface* 1995; 8: 102–109.
3. Ipser JC, Carey P, Dhansay Y, Fakier N, Seedat S, Stein DJ. Pharmacotherapy augmentation strategies in treatment-resistant anxiety disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 4: CD005473.
4. Simpson HB, Huppert JD, Petkova E, Foa EB, Liebowitz MR. Response versus remission in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 269–276.
5. Schlaepfer TE, George MS, Mayberg H. WFSBP guidelines on brain stimulation treatments in psychiatry (WFSBP Task Force on Brain Stimulation). *World J Biol Psychiatry* 2010; 11: 2–18.
6. Kašpárek T, Prikryl R, Sýkorová K, Baláž M. Hluboká mozková stimulace u rezistentní obsedantně-kompulzivní poruchy. *Čes a slov Psychiatr* 2012, 108 (4): 190–197.
7. Prikryl R. Současný pohled na léčbu negativních příznaků schizofrenie repetitivní transkraniální magnetickou stimulací. *Čes a slov Psychiatr* 2011; 107 (3): 160–166.
8. Barkat AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of the human motor cortex. *Lancet* 1985; 1: 1106–1107.
9. Rudiak D, Marg E. Finding the depth of magnetic brain stimulation: a re-evaluation. *Electroencephal Clin Neurophysiol* 1994; 93: 358–371.
10. Bohning DE. Introduction and overview of TMS physics. In: George MS, Belmaker RH, editors. *Transcranial magnetic stimulation in neuropsychiatry*. Washington, DC: American Psychiatric Press 2000: 13–44.
11. Saypol JM, Roth BJ, Cohen LG, Hallett M. A theoretical comparison of electric and magnetic stimulation of the brain. *Ann Biomed Eng* 1991; 19: 317–328.
12. Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop in the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 108: 1–16.
13. George MS, Lisanby SH, Sackeim HA. Transcranial magnetic stimulation: applications in neuropsychiatry. *Arch Gen Psychiatr* 1999; 56: 300–311.
14. Mano Y, Funakawa I, Nakamuro T, Ikoma K, Takayanagi T, Matsui K. The safety of magnetic stimulation. *Electrophysiological Kinesiology*. Amsterdam: Elsevier Science Publisher; 1998: 191–194.
15. Prikryl R, Kucerova H. Occurrence of epileptic paroxysm during repetitive transcranial magnetic stimulation treatment. *Journal of Psychopharmacology* 2005; 19: 313.
16. Santangelo SL, Pauls DL, Goldstein JM, Faraone SV, Tsuang MT, Leckman JF. Tourette's syndrome: what are the influences of gender and comorbid obsessive-compulsive disorder? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994; 33: 795–804.
17. Aouizerate B, Guehl D, Cuny E, Rougier A, Bioulac B, Tignol J et al. Pathophysiology of obsessive-compulsive disorder: a necessary link between phenomenology, neuropsychology, imagery and physiology. *Prog Neurobiol* 2004; 72: 195–221.
18. Beglinger LJ, Paulsen JS, Watson DB, Wang C, Duff K, Langbehn DR et al. Obsessive and compulsive symptoms in prediagnosed Huntington's disease. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 1758–1765.
19. Yücel M, Harrison BJ, Wood SJ, Fornito A, Wellard RM, Pujol J et al. Functional and biochemical alterations of the medial frontal cortex in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 946–955.
20. Mallet L, Polosan M, Jaafari N, Baup N, Welter ML, Fontaine D et al. Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder. *New Engl J Med* 2008; 359: 2121–2134. Erratum in: *New Engl J Med* 2009; 361: 1027.
21. Atmaca M, Yildirim H, Ozdemir H, Ozler S, Kara B, Ozler Z et al. Hippocampus and amygdalar volumes in patients with refractory obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32: 1283–1286.
22. Matsumoto R, Ichise M, Ito H, Ando T, Takahashi H, Ikoma Y et al. Reduced serotonin transporter binding in the insular cortex in patients with obsessive-compulsive disorder: a [11C] DASB PET study. *Neuroimage* 2010; 49: 121–126.
23. Whiteside SP, Port JD, Abramowitz JS. A meta-analysis of functional neuroimaging in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 2004; 132: 69–79.
24. Mindus P, Rauch SL, Nyman H, Baer L, Edman G, Jenike MA. Capsulotomy and cingulotomy as treatments for malignant obsessive compulsive disorder: An update. In: Hollander E, Zohar J, Marazziti D, editors. *Current concepts in OCD*. New York: John Wiley & Sons. 1994: 244–276.
25. Mantovani A, Simpson HB, Fallon BA, Rossi S, Lisanby SH. Randomized sham-controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010; 13: 217–227.
26. Nachev P, Kennard C, Husain M. Functional role of the supplementary and presupplementary motor areas. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9: 856–869.
27. Greenberg BD, Ziemann U, Locatelli G, Harmon A, Murphy DL, Keel JC et al. Altered cortical excitability in obsessive-compulsive disorder. *Neurology* 2000; 54: 142–147.
28. Tenenback CC, Nahas Z, Speer AM, Molloy M, Stallings LE, Spicer KM et al. Changes in prefrontal cortex and paralimbic activity in depression following two weeks of daily left prefrontal TMS. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999; 11: 426–435.
29. Rauch SL, Jenike MA, Alpert NM, Baer L, Breiter HC, Sabate CR et al. Regional cerebral blood flow measured during symptom provocation in obsessive-compulsive disorder using oxygen 15-labeled carbon dioxide and positron emission tomography. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 62–70.
30. Hoehn-Saric R, Benkelfat C. Structural and functional brain imaging in OCD. In: Hollander E, Zohar J, Marazziti D, editors. *Current concepts in OCD*. New York: John Wiley & Sons. 1994: 183–211.
31. Greenberg BD, George MS, Martin JD, Benjamin J, Schlaepfer TE, Altemus M et al. Effect of prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a preliminary study. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 867–869.
32. Speer AM, Kimbrell TA, Wassermann EM, D'Repella J, Willis MW, Herscovitch P et al. Opposite effects of high and low frequency rTMS on regional brain activity in depressed patients. *Biol Psychiatry* 200; 48: 1133–1141.
33. Sachdev PS, McBride R, Loo CK, Mitchell PB, Malhi GS, Croker VM. Right versus left prefrontal transcranial magnetic stimulation for obsessive-compulsive disorder: a preliminary investigation. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 981–984.
34. Alonso P, Pujol J, Cardoner N, Benlloch L, Deus J, Menchon JM et al. Right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1143–1145.

35. Praško J, Pašková B, Záleský R, Novák T, Kopeček M, Bareš M et al. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on symptoms in obsessive compulsive disorder. A randomized, double blind, sham controlled study. *Neuro Endocrinol Lett* 2006; 27: 327–332.
36. Sachdev PS, Loo CK, Mitchell PB, McFarquhar TF, Malhi GS. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of obsessive compulsive disorder: a double-blind controlled investigation. *Psychol Med* 2007; 37: 1645–1649.
37. Sarkhel S, Sinha VK, Prahraj SK. 2010. Adjunctive highfrequency right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) was not effective in obsessive-compulsive disorder but improved secondary depression. *J Anxiety Disord* 2007; 24: 535–539.
38. Horáček J, Pašková B, Škrdlantová L, Praško J, Kopeček M, Bělohlávek O: Vliv repetitivní transkraniální magnetické stimulace na metabolismu mozku (18FDG PET) u pacienta s obsedantně-kompulzivní poruchou. *Kazuistické pozorování. Psychiatrie* 2003; 7(2): 123–125.
39. Příkryl R, Kučerová H, Perna M. Repetitivní transkraniální magnetická stimulace a obsedantně-kompulzivní porucha: kazuistické pozorování. *Psychiatrie* 2004; 8: 36–38.
40. Ustohal L, Příkryl R. Kazuistika pacientky s obsedantně-kompulzivní poruchou a komorbidní depresivní poruchou léčenou pomocí repetitivní transkraniální magnetické stimulace. *Psychiat. pro Praxi* 2008; 9: 290–291.
41. Rossi S, Bartalini S, Ulivelli M, Mantovani A, Di Muro A, Goracci A et al. Hypofunctioning of sensory gating mechanisms in patients with obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 16–20.
42. Jaafari N, Rachid F, Rotge JY, Polosen M, El-Hage W, Belin D, Libert N, Pelissolo A. Safety and efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a review. *The World Journal of Biological Psychiatry* 2012; 13:164–177
43. Mantovani A, Lisanby SH, Pieraccini F, Ulivelli M, Castrogiovanni P, Rossi S. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD) and Tourette's syndrome (TS). *Int J Neuropsychopharmacol* 2006; 9: 95–100.
44. Mantovani A, Leckman JF, Grantz H, King RA, Sporn AL, Lisanby SH. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the supplementary motor area in the treatment of Tourette syndrome: report of two cases. *Clin Neurophysiol* 2007; 118: 2314–2315.
45. Mantovani A, Westin G, Hirsch J, Lisanby SH. Functional magnetic resonance imaging guided transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2010; 67: e39–40.
46. Mantovani A, Simpson HB, Fallon BA, Rossi S, Lisanby SH. Randomized sham-controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010; 13: 217–227.
47. Kang JI, Kim CH, Namkoong K, Lee CI, Kim SJ. A randomized controlled study of sequentially applied repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 1645–1651.
48. Baxter LR Jr, Schwartz JM, Mazziotta JC, Phelps ME, Pahl JJ, Guze BH et al. Cerebral glucose metabolic rates in nondepressed patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 1560–1563.
49. Swedo SE, Schapiro MB, Grady CL, Cheslow DL, Leonard HL, Kumar A et al. Cerebral glucose metabolism in childhood-onset obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 518–523.
50. Alptekin K, Degirmenci B, Kivircik B, Durak H, Yemez B, Derebek E et al. Tc-99m HMPAO brain perfusion SPECT in drug-free obsessive-compulsive patients without depression. *Psychiatry Res* 2001; 107: 51–56.
51. Ruffini C, Locatelli M, Lucca A, Benedetti F, Insacco C, Smeraldi E. Augmentation effect of repetitive transcranial magnetic stimulation over the orbitofrontal cortex in drug resistant obsessive-compulsive disorder patients: a controlled investigation. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2009; 11: 226–230.
52. Saxena S, Brody AL, Ho ML, Alborzian S, Maidment KM, Zohrabi N et al. Differential cerebral metabolic changes with paroxetine treatment of obsessive-compulsive disorder vs major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 250–261.
53. Kang DH, Kwon JS, Kim JJ, Youn T, Park HJ, Kim MS et al. Brain glucose metabolic changes associated with neuropsychological improvements after 4 months of treatment in patients with obsessive-compulsive disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2003; 107: 291–297.
54. Huppert JD, Schultz LT, Foa EB, Barlow DH, Davidson JR, Gorman JM et al. Differential response to placebo among patients with social phobia, panic disorder, and obsessive compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1485–1487.
55. Příkryl R, Příkrylova Kucerova H. Can Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Be Considered Effective Treatment Option for Negative Symptoms of Schizophrenia? *Journal of ECT*; 2012 in press
56. Cohen LG, Roth BJ, Nilsson J, Dang N, Panizza M, Bandinelli S et al. Effects of coil design on delivery of focal magnetic stimulation. *Technical considerations. Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990; 75: 350–357.